

論文内容要旨

Mizoribine Ameliorates Renal Injury and Hypertension
along with the Attenuation of Renal Caspase-1
Expression in Aldosterone-Salt-Treated Rats.

(アルドステロン／食塩投与ラットにおいてミゾリ
ビンは腎臓のカスパーゼ 1 発現を抑制し、腎障害と高
血圧を軽減する)

PLoS ONE, 9, e93513, 2014.

主指導教員：正木 崇生教授
(病院 腎臓内科学)

副指導教員：河野 修興教授
(応用生命科学部門 分子内科学)

副指導教員：木原 康樹教授
(応用生命科学部門 循環器内科学)

土井 俊樹

(医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻)

背景

上皮性ナトリウムチャンネル (ENaC; epithelial sodium channel) は腎集合尿細管の位置し、尿細管でのナトリウム再吸収に関して大きな役割を担っている。アルドステロンは ENaC に働き、アルドステロン過剰の状態ではナトリウムと水分貯留の結果、高血圧を引き起こすことが知られている。動物実験においてアルドステロン/塩分投与ラットは原発性アルドステロン症モデルとして扱われ、著明な高血圧と腎障害を来す。このモデルの腎組織では間質に著明な炎症細胞浸潤を認めるが、そのメカニズムは明らかではない。近年、細胞質に存在する inflammasome により caspase-1 が活性化する結果、炎症性物質の放出を伴う細胞死 (pyroptosis) が誘導されることが明らかとなった。pyroptosis は感染症からの生体防御に関して重要な役割を持っていると考えられるが、心筋梗塞、脳梗塞、炎症性腸疾患、敗血症性ショックなどの病態の悪化に関与している可能性が報告されている。ミゾリビンは我が国で開発された免疫抑制薬であり、プリン代謝の *de novo* 経路を選択的に阻害し、リンパ球の増殖を抑えることにより、その薬効は発揮すると考えられている。我々はアルドステロン/食塩投与ラットにおいて腎 caspase-1 の関与と、免疫抑制薬ミゾリビンの効果について検討した。

方法

片腎摘出後の SD ラットに 1%食塩水飲水を行い、①ビークル投与群、②アルドステロン持続皮下投与群、③アルドステロン持続皮下投与+ミゾリビン内服群の 3 群に分けた。適宜、tail-cuff 法にて血圧測定を行い、代謝ゲージにて蓄尿を行った。実験開始 6 週間後に屠殺し、採血、腎臓の摘出を行った。

結果

1%食塩水飲水ラットにおいてアルドステロン持続皮下投与群では高血圧、蛋白尿、腎腫大、血清クレアチニン値上昇を認めたが、ミゾリビンの投与によりいずれも軽減を認めた。腎臓の免疫染色ではアルドステロン持続皮下投与により腎間質における CD3 陽性 T リンパ球、CD68 陽性マクロファージ数の増加を認め、ミゾリビン投与により抑制されていた。腎組織のリアルタイム PCR 法では、アルドステロン持続皮下投与により interferon-gamma、tumor necrosis factor-alpha、monocyte chemotactic protein-1、interferon-1beta の発現増加を認め、ミゾリビン投与によりされていた。pyroptosis のマーカーである NLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain, leucine-rich repeat and pyrin domain-containing 3)、活性型 caspase-1、TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling) 染色陽性細胞数はアルドステロン持続皮下投与で増加し、ミゾリビン投与で抑制された。

アルドステロン投与により腎臓での SGK (serum-glucocorticoid regulated kinase)、alpha ENaC の発現は増強し、ミゾリビン投与によりその変化は軽減した。

アルドステロン持続皮下投与により間質炎症細胞浸潤、間質線維化、尿細管拡張、糸球体硬化といった腎組織変化を認めたが、ミゾリビン投与群において腎組織変化は軽微であつ

た。免疫染色ではアルドステロン投与により腎線維化マーカーである collagen-I、alpha-smooth muscle actin の発現増加を認め、ミゾリビン投与にて抑制された。

考察

本研究にてアルドステロン／食塩投与ラットにおける腎障害は caspase-1 活性化に伴う腎臓の炎症が関与しており、免疫抑制薬ミゾリビンは腎間質の炎症細胞浸潤のみならず、腎障害と高血圧を抑制することが示唆された。

過去の研究にて、いくつかの食塩感受性高血圧動物モデルでは腎臓の炎症が関与されることが示されている。本研究ではアルドステロン刺激により腎臓の ENaC の発現増加と血圧上昇を認め、ミゾリビン投与によりそれらを抑制することが出来た。アルドステロン／食塩投与ラットにおいて ENaC 発現と高血圧に炎症が関与されることが示唆された。

結語

アルドステロン／食塩投与による腎間質への炎症細胞浸潤は caspase-1 の活性化が関与しており、免疫抑制薬はアルドステロン／食塩投与で引き起こされる高血圧と腎障害を軽減することが出来る。